

Aceite de cannabis: uso y composición de principios activos en el tratamiento de niños con epilepsia refractaria atendidos en un hospital público de La Plata

Use of cannabis oil and its active compound composition in the treatment of children with refractory epilepsy at a public hospital in La Plata

Au

Natalia Matamoras ¹
Virginia Cassain ²
Leandro Frezzini ²
Ana Varea ¹
Silvana Visentín ³
Sebastián Díaz Basanta ^{2,3}

Magister en Nutrición Humana <https://orcid.org/0000-0001-5115-3232>
Licenciada en Bioquímica
Médico Neurólogo Infantil
Magister en Nutrición Humana <https://orcid.org/0000-0001-5822-139X>
Magister en Nutrición Humana <https://orcid.org/0009-0009-6371-0433>
Médico especialista en Neurología Infantil

¹ Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas “Prof. Dr. Fernando E. Viteri”, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría “Sor María Ludovica” de La Plata y Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría “Sor María Ludovica” de La Plata, Argentina

³ Universidad Nacional de La Plata, Argentina

natymatamoras@gmail.com

Rs

RESUMEN

Introducción: La falta de respuesta y los efectos adversos asociados a los fármacos utilizados en el tratamiento de la epilepsia refractaria (ER), promueven la búsqueda de alternativas terapéuticas, entre las que se destaca el uso de cannabis. **Objetivo:** Describir el uso y composición de los aceites de cannabis en el tratamiento de ER en pacientes pediátricos. **Metodología:** Estudio descriptivo de corte transversal. Participaron niños con ER, atendidos en el servicio de Neurología del Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría “Sor María Ludovica” de La Plata, Argentina, durante 2023-2024. Se relevaron variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas con el uso y el tipo de aceite de cannabis. La composición de los aceites se determinó por cromatografía líquida ultra rápida. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional. **Resultados:** Participaron 52 pacientes, la mediana de edad fue 9 (5-12) años. El 67,3% (n = 35) de los pacientes usaba algún tipo de aceite de cannabis comercial (n = 24), artesanal (n = 19) o ambos (n = 8). El 84,6% (n = 44) tenía obra social. Los rangos de concentración (mg cannabinoide/g aceite) hallados en los aceites fueron: cannabidiol (CBD): 0,077-0,587; ácido cannabidiólico (CBDA): 0,126-1,086; CBN (cannabinol): 0,055-0,264; THC (Δ9-tetrahidrocannabinol): 0,358-1,757; THCA (ácido tetrahidrocannabinólico): 0,222-0,625. Sólo 2 aceites presentaron THCTotal/CBDTotal ≤ 0,04. **Conclusión:** Dos de cada tres niños con ER usaban algún tipo de aceite de cannabis. Se halló gran variabilidad en la composición de cannabinoides de los aceites artesanales analizados.

Palabras clave: Epilepsia Refractaria; Niño; Cannabis; Cannabidiol; Aceites de Plantas

Ab

ABSTRACT

Introduction: Lack of response and the adverse effects associated with drugs used to treat refractory epilepsy (RE) have prompted the search for alternative therapies, among which the use of cannabis has emerged as a promising option. **Objective:** To describe the use of cannabis oils and their active compound composition in the treatment of pediatric patients with RE. **Methodology:** A descriptive cross-sectional study was conducted. Children with RE treated at the Neurology Department of the Pediatric Hospital “Sor María Ludovica” in La Plata, Argentina during 2023–2024 were included. Sociodemographic and clinical variables, as well as variables related to cannabis oil use and type were collected. The active compound composition of the cannabis oils was determined by ultra-fast liquid chromatography. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee. **Results:** A total of 52 patients were included, with a median age of 9 (5–12) years. Of these, 67.3% (n = 35) used cannabis oil, including commercial products (n = 24), artisanal preparations (n = 19), or both (n = 8). Health insurance coverage was reported for 84.6% (n = 44) of the patients. The cannabinoid concentration ranges (mg cannabinoid/g oil) detected in the oils were as follows: cannabidiol (CBD): 0.077–0.587; cannabidiolic acid (CBDA): 0.126–1.086; cannabinol (CBN): 0.055–0.264; Δ9-tetrahydrocannabinol (THC): 0.358–1.757; tetrahydrocannabinolic acid (THCA): 0.222–0.625. Only two oils had a THCTotal/CBDTotal ratio ≤ 0.04. **Conclusion:** Two out of three children with RE used some type of cannabis oil. The artisanal oils analyzed showed marked variability in cannabinoid composition.

Keywords: Drug Resistant Epilepsy; Child; Cannabis; Cannabidiol; Plant Oils

In

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes a nivel mundial. Se caracteriza por una actividad eléctrica cerebral anormal que provoca convulsiones o comportamientos y sensaciones inusuales, y, a veces, pérdida de conciencia. Afecta aproximadamente a 50 millones de personas de todas las edades y tiene consecuencias neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales, representando un 0,5% de la carga global de morbilidad (1-2). En este contexto, y considerando su impacto en la población infantil, en Argentina se estima que entre 132.000 y 264.000 niños viven con epilepsia (3).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés International League Against Epilepsy) establece que el diagnóstico de epilepsia puede realizarse en cualquiera de las siguientes situaciones: dos o más convulsiones no provocadas o reflejas que ocurren con más de 24 horas de diferencia; una crisis no provocada o refleja y una probabilidad de crisis futuras de al menos un 60% (rango similar al riesgo de recurrencia general, después de dos crisis no provocadas, que aparecen en los próximos 10 años); el diagnóstico de un síndrome epiléptico (4).

Una vez establecido el diagnóstico, la administración de drogas antiepilépticas constituye la primera línea de tratamiento en la mayoría de los pacientes, siendo la monoterapia el estándar de referencia (5). A pesar de que en las últimas décadas se han desarrollado más de 20 antiepilépticos, el pronóstico global de la epilepsia no ha experimentado cambios sustanciales: alrededor del 70% de los casos logran controlarse con uno o dos medicamentos anticonvulsivantes; algunos niños mejoran con cirugía o dieta cetogénica¹. Sin embargo, aproximadamente un 20% sigue sin respuestas adecuadas, clasificándose como epilepsia refractaria (ER) a los fármacos (3). La ILAE define la ER como el fracaso en lograr el control de las convulsiones mediante el uso de dos drogas anticonvulsivas, en monoterapia o en combinación, que hayan sido apropiadamente seleccionadas, administradas de manera adecuada, y bien toleradas. Los pacientes resistentes a los tratamientos antiepilépticos convencionales suelen presentar cuadros graves con mal pronóstico, siendo los niños y los jóvenes los grupos más vulnerables (6).

La ER constituye un problema de salud pública por su impacto tanto económico como biopsicosocial, ya que contempla el uso de medicamentos de excepción, frecuentes consultas en servicios de urgencias, hospitalizaciones y numerosos exámenes. Además, deteriora la calidad de vida del paciente y su familia, generando dependencia de terceros y costos indirectos relacionados al estigma social y a dificultades en el acceso a la educación y al empleo (3).

El fracaso terapéutico y los efectos adversos de la politerapia han impulsado la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, entre las que se incluye el uso de cannabis. Desde hace varios años, los derivados naturales de la planta de cannabis, denominados cannabinoides, se estudian como alternativa para el tratamiento de la epilepsia y otras condiciones médicas en pediatría (7-9).

Los fitocannabinoides son los principales responsables de los efectos del cannabis en el organismo. Son moléculas lipofílicas que se biosintetizan en la planta mayoritariamente en forma de ácidos carboxílicos aromáticos ácido tetrahidrocannabinólico (THCA) y ácido cannabidiólico (CBDA). Estos ácidos se transforman en sus homólogos neutros por descarboxilación espontánea cuando se exponen a luz o calor. Entre los compuestos neutros más conocidos y estudiados se encuentran el Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD), y el cannabinol (CBN). Su acción terapéutica se fundamenta en el hecho de que actúan como agonistas de los receptores del sistema endocannabinoide (CB1 y CB2), regulador clave de la homeostasis corporal. Por ello, modulan numerosos procesos fisiológicos en los que interviene dicho sistema (10).

El THC es el principal compuesto psicoactivo de la planta de cannabis y responsable de los cambios cognitivos y de sensorio-percepción comúnmente asociados al consumo de marihuana, lo que ha limitado su uso clínico (11). En cambio, el CBD parece tener un efecto anticonvulsivo de amplio espectro sin provocar efectos conductuales o cognitivos adversos, convirtiéndolo en una alternativa especialmente atractiva en la población pediátrica (12). Tanto las formas ácidas como las neutras de los cannabinoides poseen propiedades terapéuticas reconocidas. Además, cuando se administran de manera conjunta, interactúan entre sí y con otros constituyentes de los fitopreparados (terpenos, flavonoides, esteroides, etc.), modulando y potenciando el efecto final según la composición y concentración de la variedad de cannabis utilizada (13).

La eficacia y la seguridad de estas sustancias todavía permanecen en discusión, debido a numerosas deficiencias metodológicas en los ensayos clínicos (reducido número de pacientes, escasez de ensayos clínicos, corta duración de los estudios, variabilidad en dosis y productos utilizados, entre otras). En cambio, la evidencia disponible es más sólida para ER, ya que cuenta con extensos ensayos clínicos de fase 3, con gran número de pacientes y seguimiento a largo plazo (14). El uso de CBD en pacientes con ER, en una concentración del 99%, a dosis de 10 a 20 mg/kg/día, mostró una reducción mayor o igual al 50% en la frecuencia de las convulsiones en el 47% de los pacientes tratados sólo con CBD o en combinación con THC (15-16).

¹ Tratamiento nutricional alto en grasas y muy bajo en hidratos de carbonos que induce cetosis y reduce la excitabilidad neuronal, utilizado como terapia no farmacológica en epilepsias refractarias.

Diversos informes y revisiones coinciden en que, además de su efecto anticonvulsivante ya demostrado, el uso de cannabinoides puede favorecer en muchos pacientes una disminución progresiva de la dosis de otros antiepilépticos, con la consiguiente reducción de sus efectos adversos. Este impacto terapéutico se asocia a una mejor calidad de vida tanto para los niños con epilepsia resistente como para sus familias (17-18).

En nuestro país, en el año 2017 se sancionó y reglamentó la Ley 27.350 que regula la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor, de la planta de cannabis y sus derivados, con el objeto de garantizar y promover el cuidado integral de la salud (19). En ese mismo año, el informe de evaluación de tecnología sanitaria Cannabinoides y epilepsia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), concluyó que el uso de CBD en formulaciones estandarizadas y controladas en una concentración del 99% y nunca menor al 96% con respecto al THC, como tratamiento adyuvante en la ER, ha demostrado tener efecto anticonvulsivante, principalmente en crisis motoras. Por ello, debe considerarse una opción terapéutica efectiva y segura para este grupo de pacientes (17). El Decreto 883/2020 y las resoluciones posteriores (800/2021, 782/2022 y 766/2023), detallaron el fomento de la investigación, requisitos de prescripción, creación del Registro del Programa de Cannabis (REPROCANN), plazos de validez de certificados y límites de cultivo y transporte para ONG y particulares. La provincia de Buenos Aires adhirió a la ley nacional mediante la Ley 14.924 y se creó el "Programa Provincial de Cannabis Terapéutico", con el objetivo de abordar distintos

aspectos relacionados con el acceso al cannabis terapéutico y sus usos, orientándose a remover los obstáculos actuales (20).

Entre los medicamentos autorizados por ANMAT durante el periodo de estudio se encuentran dos aceites de CBD, **Convupidiol®** (Laboratorio Alef Medical Argentina) y **Kanbis®** (Laboratorio Elea), cuyo costo puede resultar inaccesible para quienes no cuentan con obra social. Esta situación favorece el uso de aceites artesanales, pese a los esfuerzos de las políticas públicas por aplicar la normativa vigente. Sin embargo, esta alternativa, adoptada muchas veces por motivos económicos o de accesibilidad, plantea importantes desafíos sanitarios. El principal problema asociado al uso de aceites artesanales radica en la imposibilidad técnica de asegurar una manufactura de calidad apropiada, una composición precisa del principio activo (CBD) y la ausencia de contaminantes. Estas limitaciones impiden garantizar una terapéutica eficaz y segura, por lo que su uso es desaconsejado en Guías de Práctica Clínica de distintas sociedades científicas, provincias y países (21). En este contexto, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC), organismo dependiente del Ministerio de Salud, emite recomendaciones basadas en evidencia para orientar la incorporación y cobertura de tecnologías sanitarias, promoviendo calidad, seguridad y equidad en el acceso (22).

El objetivo del presente estudio fue describir el estado de situación actual del acceso, uso y composición de principios activos (cannabinoides) de los aceites de cannabis utilizados en el tratamiento de niños con ER.

Mts

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal correspondiente a un diseño que permite describir variables y analizar su comportamiento en un momento determinado (23). Se incluyeron niños con diagnóstico de ER, de entre 2 y 16 años, que asistían a los controles en los consultorios de Neurología del Hospital "Sor María Ludovica" de La Plata. El no uso de aceite de cannabis no fue un criterio de exclusión.

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia. La selección de los participantes se realizó a partir de la base de datos con las Historias Clínicas (HC) del Servicio de Neurología del hospital. La invitación a participar se realizó mediante contacto telefónico o durante la consulta médica. A quienes aceptaron participar, se les explicó detalladamente el estudio y se les solicitó la firma del consentimiento/asentimiento informado.

Las variables relevadas fueron:

Sociodemográficas:

- De los niños: edad, sexo, nacionalidad, nivel de escolarización, obra social.
- De los padres: edad, sexo, nivel educativo, trabajo actual.

Clínicas:

- Tipo de epilepsia (epilepsia focal, generalizada y encefalopatía epiléptica) y tratamientos concomitantes al uso de cannabis (antiepilépticos, dieta cetogénica).

Aceites de cannabis:

- Tipo (comercial, artesanal, ambos, ninguno), forma de adquisición del aceite artesanal (compra a terceros, autocultivo, Instituciones sin fines de lucro) y composición.

Los datos se obtuvieron mediante un cuestionario que respondieron los padres/tutores y de la HC de los pacientes.

A las familias que usaban aceite de cannabis artesanal, se les solicitó una muestra de 4 ml. A cada paciente y muestra de aceite recibida se le asignó un código para garantizar la confidencialidad. Las muestras se almacenaron a 4°C y al resguardo de la luz para su posterior procesamiento en el laboratorio del Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP).

Antes del análisis, las muestras de aceite se sometieron a extracción con etanol y, posteriormente, a un proceso de limpieza (clean-up) mediante sorbentes C18/PSA para optimizar la recuperación de los cannabinoides (CBD, CBDA, CBN, THC y THCA). Finalmente, se determinó la composición de cannabinoides mediante Cromatografía Líquida Ultra Rápida (UFLC, por sus siglas en inglés) con Detector de Arreglo de Diodos, UFLC Modelo Prominence Serie 20 A, marca Shimadzu.

La concentración para cada cannabinoide se expresó en mg cannabinoide/g aceite. Se calculó la razón THCTotal a CBDTotal, mediante la fórmula: $\text{THCTotal/CBDTotal} = ([\text{THC}] + [\text{THCA} \times 0,877]) / ([\text{CBD}] + [\text{CBDA} \times 0,877])$. Se consideró una relación adecuada si la concentración de CBD $\geq 96\%$ respecto al THC fue: $\text{THCTotal/CBDTotal} \leq 0,04$ (17).

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software R versión 4.0.3 (R Project for Statistical Computing). Las variables se reportaron como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se informaron como media y desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartil, según su distribución normal o no.

El proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI) del hospital.

Rs

RESULTADOS

- Características sociodemográficas

Participaron del estudio 52 niños con una mediana (IQR) de edad de 9 (5-12) años, 38,9% eran mujeres. Excepto un niño, todos eran de nacionalidad argentina. El 76,9% estaba escolarizado y la mitad asistía a una escuela de educación especial.

Cuarenta y cuatro (44) pacientes (84,6%) tenían obra social, siendo la más frecuente IOMA (63,6%). Todas las obras sociales registradas brindaban cobertura para al menos un tipo de aceite de cannabis comercial.

La mediana de edad de las madres fue 40 (30,0-44,0) años, el 44,2% trabajaba. El 63,4% había completado el

nivel secundario y 26,9% alcanzado un nivel superior (terciario, universitario o posgrado). Con respecto a los padres, la mediana de edad fue 42 (33,0-48,5) años, el 96,1% trabajaba. El 50% había completado el nivel secundario y 25% alcanzado un nivel superior.

- Características clínicas

Del total de niños, 14 presentaban epilepsia focal, 11 epilepsia generalizada y 27 encefalopatía epiléptica.

Tratamiento concomitante: el número de drogas antiepilépticas utilizado por los pacientes fue variable (Figura 1). Diez (10) pacientes (19,6%) seguían una dieta cetogénica como opción terapéutica para el manejo de la ER.

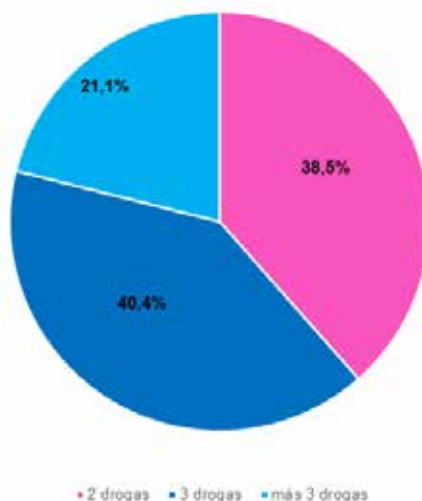


Figura 1. Número de drogas utilizadas por los pacientes con Epilepsia Refractaria (n = 52)

Fuente: elaboración propia a partir de datos de los cuestionarios respondidos por los padres/tutores, 2023-2024.

En relación con el tratamiento farmacológico, todos los pacientes recibían dos o más fármacos antiepilépticos al momento del estudio. Los medicamentos más utilizados fueron levetiracetam en 65,4% de los pacientes, clonazepam en 38,5%, topiramato en 32,7%, clobazam en 26,9%, valproato en 25,0% y carbamazepina en 23,1%. Otros fármacos empleados con menor frecuencia fueron lamotrigina (19,2%), fenitoína (17,3%), fenobarbital (15,4%), oxcarbazepina (13,5%), rufinamida (11,5%), midazolam (9,6%), vigabatrina (7,7%), etosuximida, sultiame y

lacosamida (5,8% cada uno). El resto de los fármacos (gabapentin, baclofeno, risperidona, Ospolot) se registraron en menos del 5% de los casos.

- Aceites de cannabis

Tipo de aceite utilizado

De los pacientes estudiados, 35 (67,3%) usaban algún tipo de aceite de cannabis (comercial o artesanal). En la Figura 2 se muestra la distribución de los aceites usados.

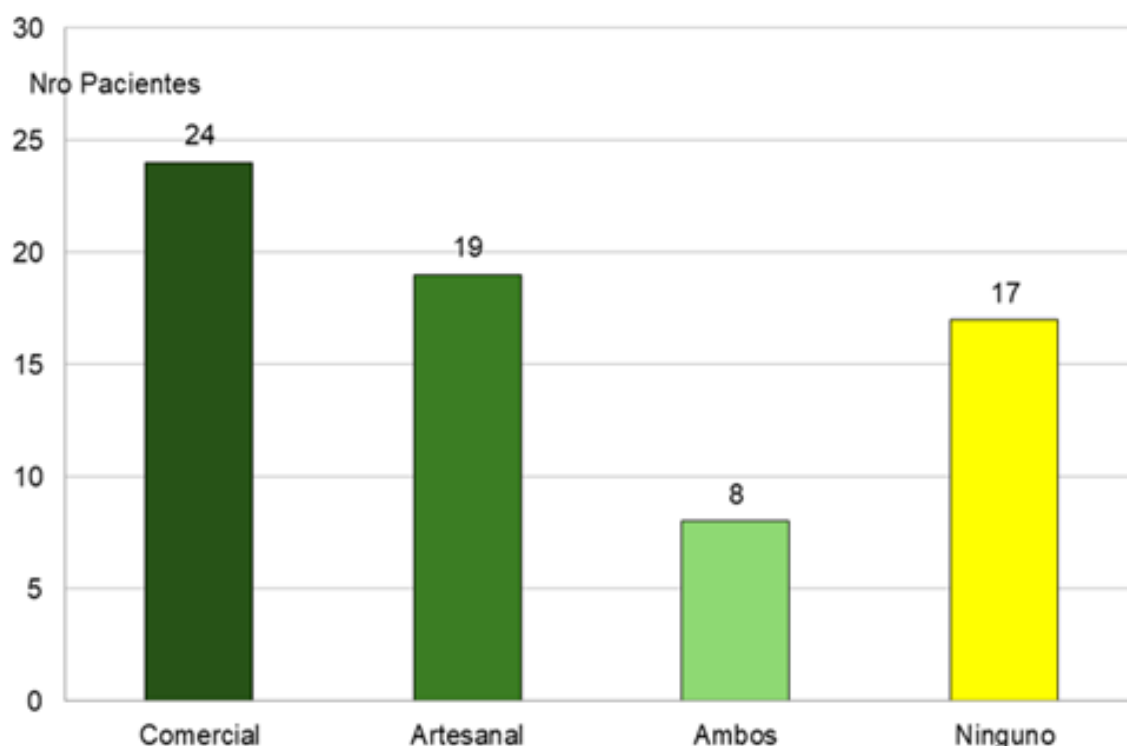


Figura 2. Tipo de aceites de cannabis en pacientes pediátricos con Epilepsia Refractaria (n = 52)

Fuente: elaboración propia a partir de datos del cuestionario respondidos por los padres/tutores, 2023-2024.

Con respecto al aceite de cannabis comercial, 10 pacientes utilizaban Kanbis®, 12 Convupidiol® y 2 ambos aceites comerciales.

Entre los pacientes con cobertura de obra social, 22 (50,0%) utilizaban algún aceite comercial: 9 (40,9%) empleaban Kanbis, 12 (54,5%) utilizaban Convupidiol y 1 (4,5%) refería uso concomitante de ambos productos.

De los pacientes que usaban aceite artesanal, el 83,3% contaba con obra social.

Forma de adquisición

De los 19 pacientes que utilizaban aceite de cannabis artesanal, 10 (52,6%) lo adquirían mediante compra a terceros, 4 (21,1%) lo obtenían por autocultivo y 2 (10,5%) lo recibían a través de instituciones sin fines de lucro. En los casos restantes no se dispuso de esta información.

Composición

En la Tabla 1 se presenta la composición de los aceites de cannabis artesanales utilizados por los pacientes con ER. De los aceites analizados, sólo 2 presentaron una relación THCTotal/CBDTotal $\leq 0,04$.

Tabla 1. Composición de los aceites de cannabis artesanales usados por los pacientes con ER (n = 19)

Componente	MG (IC 95%) (mg cannabinoide/ g aceite)	Mín	Máx
CBD	0,213 (0,077 - 0,587)	LC*	16,192
CBDA	0,370 (0,126 - 1,086)	LC*	22,055
CBN	0,121 (0,055 - 0,264)	LC*	2,014
THC	0,793 (0,358 - 1,757)	0,022	8,886
THCA	0,373 (0,222 - 0,625)	LC*	4,328
CBD Total	0,708 (0,281 - 1,787)	0,036	35,535
THC Total	1,468 (0,831 - 2,594)	0,121	12,682
THC Total / CBD Total	2,072 (0,563 - 7,621)	0,011	81,565

*LC: Límite de Cuantificación

Fuente: elaboración propia a partir de datos obtenidos de las determinaciones analíticas realizadas por UFLC, en el Laboratorio del IDIP, 2023-2024.

DISCUSIÓN

El presente estudio permite conocer el estado de situación actual sobre el uso y composición de los aceites de cannabis en el tratamiento de ER en un hospital pediátrico de la ciudad de La Plata. Aunque los datos disponibles son limitados y no permiten establecer conclusiones definitivas, diversas investigaciones dan cuenta de la eficacia del uso de aceites de cannabis en el tratamiento de la ER (3, 7-8, 24).

En particular, los ensayos clínicos fase III con CBD altamente purificado han demostrado reducciones clínicamente significativas ($\geq 50\%$) en la frecuencia de crisis en síndromes epilépticos refractarios, consolidando su rol como tratamiento adyuvante basado en evidencia (25).

En el presente estudio, el perfil de prescripción de antiepilépticos mostró una alta frecuencia de uso de levetiracetam, benzodiacepinas (clonazepam y clobazam), topiramato y valproato. Este resultado coincide con un estudio uruguayo, donde estos fármacos constituyeron la base de la politerapia en niños y adolescentes con ER (26). Esta similitud sugiere que, a pesar de las diferencias entre los sistemas de salud, existe un patrón terapéutico regional relativamente homogéneo, centrado en combinaciones de antiepilépticos de amplio espectro y benzodiacepinas como adyuvantes.

Además del uso de drogas antiepilépticas o dieta cetogénica, dos de cada tres niños (67,3%) participantes de este estudio empleaba algún tipo de aceite de cannabis comercial, artesanal o ambos como parte de su tratamiento. Este elevado porcentaje sugiere una fuerte incorporación de esta terapéutica en la práctica clínica real, probablemente impulsada tanto por la evidencia científica disponible como por la percepción de beneficio reportada por las familias.

Todas las obras sociales referidas por los participantes de este estudio autorizaban el uso de formulaciones comerciales de cannabis. En la población estudiada, el 84,6% de las familias contaba con cobertura para acceder al aceite comercial; sin embargo, solo la mitad lo utilizaba. Cabe señalar que no todos los niños con ER reciben tratamiento con cannabis, lo que en parte podría explicar esta diferencia. No obstante, la discrepancia entre la cobertura formal y la utilización efectiva sugiere que la disponibilidad administrativa no siempre se traduce en un acceso real y oportuno, situación que también podría vincularse con la burocracia y los tiempos prolongados asociados a los trámites de aprobación por parte de las obras sociales.

Por otra parte, aun contando con obra social, la elección de aceites artesanales puede responder a motivaciones

personales y a la percepción de mayor beneficio, razón por la cual algunas familias recurren a estas alternativas en busca de mejorar la calidad de vida de los niños (27).

El uso de formulaciones con CBD en concentración no inferiores al 96% con respecto al THC, como tratamiento adyuvante en la ER en niños y jóvenes, se considera una opción efectiva y segura en el tratamiento de este tipo de pacientes (17). El análisis de los aceites artesanales usados por los pacientes de este estudio mostró que, en la mayoría de los casos, 17 de 19 aceites, las concentraciones de CBD fueron muy bajas y sólo 2 aceites cumplían con la relación adecuada de THC Total/CBD Total ($\leq 0,04$). Un estudio realizado en Córdoba sobre 17 aceites artesanales utilizados en ER, reportó concentraciones de CBD comparables, aunque inferiores a los medicamentos comerciales estandarizados (28). Este hallazgo resulta particularmente relevante, ya que implica que la mayoría de los niños estaría recibiendo preparados cuya composición difiere sustancialmente de la utilizada en los ensayos clínicos que demostraron eficacia (25). Sin embargo, es importante tener en cuenta que los aceites artesanales, además de cannabinoides contienen otros compuestos (terpenos, flavonoides, esteroides, etc.) que, aunque presentes en menores cantidades y con menor potencia biológica, pueden influir en el efecto final en el organismo a través del denominado efecto séquito² (13).

Asimismo, en el presente trabajo, los aceites artesanales analizados, presentaron cantidades muy variables de THC (0,793 (0,358 - 1,757) mg/gr de aceite) representando una preocupación debido a los efectos psicoactivos y el potencial adictivo de este cannabinoide, especialmente en una población tan vulnerable como la pediátrica. La exposición crónica a THC en edades tempranas ha sido asociada, en otros contextos, con alteraciones cognitivas y conductuales, lo que refuerza la necesidad de extremar precauciones en población pediátrica (11, 29). En el trabajo de Manzo, el 76% de los aceites usados para ER también mostraron un contenido variable de THC (0,04 -1,02 % P/V) (28).

Por otra parte, si bien en este estudio dos aceites presentaban una relación THC Total/CBD Total adecuada para su utilización en ER, este no es el único aspecto relevante al evaluar su calidad terapéutica. Los preparados artesanales no derivan de procesos estrictamente estandarizados, que abarcan desde las condiciones de cultivo y los métodos de extracción hasta el control sistemático del contenido de cannabinoides. Esta falta de estandarización favorece la variabilidad entre lotes, lo que dificulta garantizar reproducibilidad clínica y ajustar las dosis con precisión (13).

Asimismo, aunque el número de muestras analizadas es limitado, los resultados muestran que la mayoría de los aceites contenía proporciones elevadas de THC en

relación con el CBD, lo que genera especial preocupación en una población pediátrica vulnerable como la que presenta ER. A ello se suma que en este estudio no se evaluó la presencia de posibles contaminantes, como solventes residuales, plaguicidas, metales pesados o microorganismos, un aspecto a abordar en investigaciones futuras. La literatura internacional ha documentado la detección de este tipo de contaminantes en preparados no regulados, lo que añade un riesgo sanitario adicional e independiente de la composición cannabinoide. En conjunto, la imposibilidad de asegurar una manufactura estandarizada, una composición precisa del principio activo y la ausencia de contaminantes, limita la garantía de una terapéutica eficaz y segura (30).

La principal fortaleza del presente estudio radica en la caracterización simultánea del uso y del perfil químico de los productos efectivamente utilizados, aportando evidencia local relevante para la toma de decisiones clínicas y regulatorias. Sin embargo, entre las limitaciones, debe considerarse el diseño transversal, el tamaño muestral reducido y la ausencia de evaluación de resultados clínicos comparativos entre formulaciones. Dado que los usuarios suelen consumir preparados artesanales heterogéneos y no estandarizados, no es posible establecer asociaciones robustas entre composición y respuesta terapéutica a partir de los datos disponibles. Se considera, no obstante, que estos hallazgos aportan información valiosa para fundamentar futuros diseños prospectivos que permitan evaluar de manera sistemática la relación entre la composición identificada, la respuesta clínica y su sostenibilidad en el tiempo.

La información obtenida subraya la necesidad de establecer políticas que regulen la producción de aceites de cannabis, permitiendo implementar estandarizaciones adecuadas para proteger la salud y seguridad de los pacientes y consumidores. Desde una perspectiva de salud pública, resulta prioritario fortalecer los mecanismos de acceso oportuno a formulaciones farmacéuticas de calidad comprobada y promover sistemas de control analítico que garanticen trazabilidad, seguridad y eficacia, especialmente en poblaciones vulnerables como niños con ER.

Cn

CONCLUSIÓN

Dos de cada tres niños con ER usaban algún tipo de aceite de cannabis. Se halló una gran variabilidad en la composición de cannabinoides de los aceites artesanales, lo que plantea desafíos para la estandarización de estos productos y el monitoreo de sus efectos clínicos.

² Describe la sinergia farmacológica que ocurre cuando los distintos componentes del cannabis —cannabinoides, terpenos, flavonoides y otros metabolitos— actúan de manera conjunta, potenciando o modulando los efectos terapéuticos en comparación con los observados cuando se administran de forma aislada.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. María Victoria Fasano por su valioso aporte en el análisis de los datos, al Dr. Esteban Colman Lerner y al Mg. Jorge Oswaldo Aranda Mosquera por el asesoramiento especializado en la determinación analítica y a la técnica de laboratorio Carla Casado por su asistencia técnica a lo largo del estudio.

**Autoras y autores
no manifiestan conflictos de interés.**

RB

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Epilepsy: a public health imperative [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [Acceso feb. 2026]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325445>
- World Health Organization. Epilepsy [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [Acceso feb. 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- Caraballo R, Reyes G, Demirdjian G, Huaman M, Gutierrez R. Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure* [Internet]. 2022 [Acceso feb. 2026];95:56-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.01.001>
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2014 [Acceso feb. 2026];55(4):475-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Arhan E, Serdaroglu A, Citak Kurt AN, Aslanyavrusu M. Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2010 [Acceso feb. 2026];19(9):553-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.07.017>
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* [Internet]. 2010 [Acceso feb. 2026];51(6):1069-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Hsu M, Shah A, Jordan A, Gold MS, Hill KP. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: a review. *JAMA* [Internet]. 2026 [Acceso feb. 2026];335(4):345-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2025.19433>
- Arzimanoglou A, Brandt U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord* [Internet]. 2020 [Acceso feb. 2026];22(1):1-14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1684/epd.2020.1141>
- Chhabra M, Paul A, Abulannaz O, Lê M-L, Mansell H, Finkelstein Y, et al. Cannabinoids for medical purposes in children: a living systematic review. *Acta Paediatr* [Internet]. 2025 [Acceso feb. 2026];114(9):2148-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apa.70140>
- Health Canada. Information for health care professionals: cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids [Internet]. Ottawa (ON): Health Canada; 2018 [Acceso feb. 2026]. Disponible en: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids-eng.pdf>
- Montebello G, Di Giovanni G. Dysregulation of the cannabinoid system in childhood epilepsy: from mechanisms to therapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025 [Acceso feb. 2026];26(13):6234. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms26136234>
- Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Whalley BJ, et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2010 [Acceso feb. 2026];332(2):569-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1124/jpet.109.159145>
- Sedan DJ, Vaccarini CA, Morante M, Demetrio PM, Montiel R, Sauri A, et al. Caracterización del contenido de cannabinoides en inflorescencias y preparaciones herbarias artesanales de cannabis utilizados terapéuticamente en Argentina. *Phytother Res* [Internet]. 2020 [Acceso feb. 2026];34(9):2351-60. Disponible en: <https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/102936>
- Bertotto ME. Uso terapéutico de cannabis en Argentina y su marco regulatorio [Internet]. Córdoba: Centro de Información de Medicamentos, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba; 2018 [Acceso feb. 2026]. Disponible en: http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2018/04/Cannabis-Informe-CIME-v.final_.pdf
- Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [Acceso feb. 2026];373(11):1048-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1407304>
- Tzadok M, Ulriel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure* [Internet]. 2016 [Acceso feb. 2026]; 35:41-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.004>
- Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS). Cannabinoides y epilepsia. Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria [Internet]. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); 2017 [Acceso feb. 2026]. Disponible en: https://www.anmat.gob.ar/ets/Cannabinoides_y_epilepsia.pdf
- Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord* [Internet]. 2020 [Acceso feb. 2026];22(Suppl 1):10-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1135>
- Argentina. Poder Ejecutivo Nacional. Ley 27.350. Uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados. Boletín Oficial de la República Argentina [Internet]. 19 de Apr 2017. [Acceso feb. 2026]; 33.607 Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/162454/20170419>
- Argentina. Poder Ejecutivo Nacional. Decreto 883/2020. Investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados. Reglamentación de la Ley 27.350. Boletín Oficial de la República Argentina [Internet]. 12 de Nov 2020. [Acceso feb. 2026]. 34.520. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/237208/20201112>
- Moreira GA, Moraes Neto R, Ribeiro RG, Crippa ACS. Cannabidiol for refractory epilepsy in children: a critical review. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2023 [Acceso feb. 2026];41:e2021197. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021197>
- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Cannabidiol en epilepsia resistente a fármacos. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N.º 17 [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2022 [Acceso feb. 2026]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-17-cbd-epilepsia-resistente-farmacos.pdf>
- Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación [Internet]. 6a ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2014 [Acceso feb. 2026]. p.154-157. Disponible en: <https://biblioteca.isaeuniversidad.ac.pa/bib/380>
- Kochen S, Manin A, Montiel R. Artisanal cannabis in patients with epilepsy: observational study in Argentina. *J Neurol Neurol Disord* [Internet]. 2018 [Acceso feb. 2026];4(2):202. Disponible en: <https://doi.org/10.15744/2454-4981.4.202>
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in Dravet syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [Acceso feb. 2026];376(21):2011-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
- Wood I, Notejane M, Speranza N, Galarraga F, Vergara M, Herrera R, et al. Derivados de cannabis medicinal en el tratamiento de niños, niñas y adolescentes con epilepsia refractaria asistidos en un centro de referencia de Uruguay, entre 2021-2024: perfil de uso, beneficios y riesgos. *Arch Pediatr Urug* [Internet]. 2025 [Acceso feb. 2026];96(1):e203. Disponible en: <https://doi.org/10.31134/ap.96.3>
- Espinosa-Jovel C, Riveros S, Acosta-Amaya A, García C. Use of artisanal and non-regulated cannabis-based products for the treatment of epilepsy in a low-income population. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2024 [Acceso feb. 2026];159:109942. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109942>
- Manzo PG, Martín S, Uema S, Charles G, Montero Bruni F, Núñez Montoya S, et al. Caracterización de la problemática del uso terapéutico del Aceite de Cannabis en Córdoba, Argentina. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* [Internet]. 2022 [Acceso feb. 2026];79(2):123-31. Disponible en: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n2.30922>
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2012 [Acceso feb. 2026];109(40):E2657-E2664. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1206820109>
- Dryburgh LM, Bolan NS, Grof CPL, Galettis P, Schneider J, Lucas CJ, et al. Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 [Acceso feb. 2026];84(11):2468-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bcp.13695>



Esta obra está bajo una licencia Attribution 4.0 International Creative Commons

Cómo citar este artículo:

Matamoros N, Cassain V, Frezzini L, Varea A, Visentín S, Díaz Basanta S. Aceite de cannabis: uso y composición de principios activos en el tratamiento de niños con epilepsia refractaria atendidos en un hospital público de La Plata. Salud Publica [Internet]. 2026 Ago [fecha de consulta]; 5. Disponible en: URL del artículo.